

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—14588

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 403/04  
// A 61 K 31/50

識別記号

AAH  
ABE  
AEM

庁内整理番号  
6580—4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)1月25日

発明の数 2  
審査請求 未請求

(C 07 D 403/04  
211/00  
239/00 )

(全 6 頁)

⑮ 1—(テトラヒドロ—4—ピリジル)—2—  
置換—キナゾリン—4—オン誘導体及びその  
製造法

⑯ 特 願 昭55—89179

⑰ 出 願 昭55(1980)7月2日

⑱ 発 明 者 大和正利

岡山市津高1507の204

⑲ 発 明 者 堀内次郎

入間市上藤沢554の13

⑳ 出 願 人 関東医師製薬株式会社

東京都新宿区西新宿2丁目1番  
1号

㉑ 代 理 人 弁理士 有賀三幸 外1名

明 細 書

2. 式 (II)

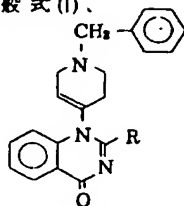
1. 発 明 の 名 称

1—(テトラヒドロ—4—ピリジル)—2—

—置換—キナゾリン—4—オン誘導体及びそ  
の製造法

2. 特 許 請 求 の 範 囲

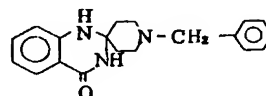
1. 次 の 一 般 式 (I)、



(I)

(式中、Rは低級アルキル基又はアリール基  
を示す)

で表わされる1—(テトラヒドロ—4—ピリ  
ジル)—2—置換—キナゾリン—4—オン誘  
導体。



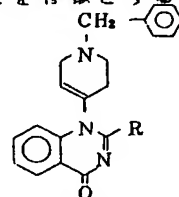
(II)

で表わされる1—ベンジルスビロ[ピペリジ  
ン—4, 2' (1'H)—キナゾリン]—4' (3'H)  
—オンに一般式(III)

R—COOH (III)

(式中、Rは低級アルキル基又はアリール基  
を示す)

で表わされるカルボン酸の無水物を反応せし  
めることを特徴とする一般式(I)



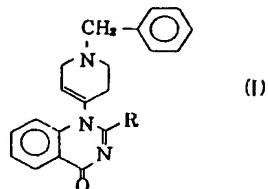
(I)

(式中、Rは前記と同じ意味を示す)

で表わされる1-(テトラヒドロ-4-ピリ  
ジル)-2-置換-キナゾリン-4-オン誘  
導体の製造法。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は次の一般式(I)



(式中、Rは低級アルキル基又はアリール基  
を示す)

で表わされる新規な1-(テトラヒドロ-4-  
ピリジル)-2-置換-キナゾリン-4-  
オン誘導体ならびにその製造法に関する。

従来、1'-ベンジルスピロ[インクロマン  
-3,4'-ビペリジン]-4-オン、1'-ベ

ンジルスピロ[1,3-ベンゾオキサジン-  
2,4'-ビペリジン]-4(3H)-オンお  
よび1'-ベンジルスピロ[1,3-ベンゾチ  
アジン-2,4'-ビペリジン]-4(3H)  
-オンがヒスタミン遊離を抑制することが知  
られているが、後述の(II)式で表わされる1-  
ベンジルスピロ[ビペリジン-4,2'(1'H)-  
-キナゾリン]-4'(3'H)-オンにはその  
作用が認められない。本発明者はこの活性の  
欠乏はその分子内の塩基性イミノ基の存在に  
原因すると考え、このイミノ基のプロトン  
をアシル基で置換することを試みた。

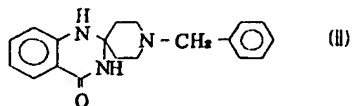
しかし、(II)式の化合物にアシル化剤を反応  
せしめたところ、目的とするアシル置換体は  
得られず、意外にも前記一般式(I)で表わされ

- 3 -

る新規化合物が得られることを見出した。そ  
してこの化合物(I)は鎮痛、消炎及び抗ヒスタ  
ミン作用を有する医薬品として有用なもので  
ある。

従つて、本発明は、式(I)で表わされる新規  
な1-(テトラヒドロ-4-ピリジル)-2-  
置換-キナゾリン-4-オン誘導体を提供  
するものである。更にまた、1-(テトラヒ  
ドロ-4-ピリジル)-2-置換-キナゾリ  
ン誘導体(I)を得るための新規な方法を提供す  
るものである。

本発明化合物(I)は、次の式(II)



- 5 -

- 4 -

で表わされる1-ベンジルスピロ[ビペリジ  
ン-4,2'(1'H)-キナゾリン]-4'(3'H)  
-オンに一般式(III)



(式中、Rは低級アルキル基又はアリール基  
を示す)

で表わされるカルボン酸の無水物を反応せし  
めることにより製造される。

原料の1-ベンジルスピロ[ビペリジン-  
4,2'(1'H)-キナゾリン]-4'(3'H)-  
オン(II)は、2-アミノベンズアミドと1-ベ  
ンジル-4-ビペリドンとを塩化亜鉛を触媒  
として縮合せしめることにより製造される  
[M. Wolf and J. L. Diebold; 米国特許第  
3,714,093号(1973)(Chem. Abstr.,

78.111344v, 1973) ] が、本発明者によつて新たに見出された方法、すなわち、2-アミノベンズアミドに1-ベンジル-4-ピペリドンを経圧下110~120℃の温度で5時間加熱反応させることにより、66%の収率で容易に得ることができる。

カルボン酸の無水物としては、(Ⅷ)式中Rがメチル基である無水酢酸、Rがフェニル基である無水安息香酸等が挙げられる。

本発明方法を実施するには、化合物(Ⅷ)およびカルボン酸の無水物を脱酸剤、例えばピリジン等の有機アミンの存在下100~150℃の温度で数時間反応させる。反応生成物は酢酸エチル等で抽出することにより単離できる。

- 7 -

ロ[ピペリジン-4, 2'(1'H)-キナゾリン]-4'(3'H)-オン4.0g(66%)を得た。

元素分析値(C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>Oとして)

計算値%: C74.24, H6.89, N13.67

実験値%: C74.23, H6.87, N13.69

IR<sub>max</sub><sup>Nujol</sup> cm<sup>-1</sup>: 1642

PMR(CDC<sub>2</sub>) δ: 2.35(4H, m, CH<sub>2</sub> × 2), 3.50

(4H, m, NCH<sub>2</sub> × 2), 4.37

(2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 7.68(1H,

dd, J=2.8Hz, アロマティックH)

MS m/e: 307(M<sup>+</sup>)

#### 実施例1

1-(1-ベンジル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4-ピリジル)-2-メチル-(1H,

本発明方法の反応機構は、多くの研究の結果、まず化合物(Ⅷ)のキナゾリン核の3位の窒素原子にアシル置換反応が起り、これが転位反応して本発明化合物(Ⅰ)を形成するものと考えられる。

次に参考例及び実施例を挙げて説明する。

#### 参考例

1-ベンジルスビロ[ピペリジン-4, 2'(1'H)-キナゾリン]-4'(3'H)-オン:

2-アミノベンズアミド2.7g及び1-ベンジル-4-ピペリドン3.8gを混合し、減圧下110~120℃にて5時間加熱した。固形生成物をエチルエーテルで洗浄し、残渣をテトラヒドロフラン(THF)から再結晶すれば、融点258℃を示す1-ベンジルスビ

- 8 -

4H)-キナゾリン-4-オン:

参考例で得た1-ベンジルスビロ[ピペリジン-4, 2'(1'H)-キナゾリン]-4'(3'H)-オン3.0g、無水酢酸30ml及び乾燥ピリジン3mlを混合し、140℃にて1時間加熱した。大部分の無水酢酸を経圧留去した後、残渣に炭酸ナトリウム溶液を加えてアルカリ性とし酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を重炭酸カリウム次いで塩化ナトリウム溶液で洗浄し、溶媒を留去した。残渣をベンゼン-エチルエーテルより結晶化すれば融点150℃を示す1-(1-ベンジル-1,2,5,6-テトラヒドロ-4-ピリジル)-2-メチル-(1H, 4H)-キナゾリン-4-オン2.0g(62%)を得た。

元素分析値 (C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O として)

計算値% : C 76.10, H 6.39, N 12.68

実測値% : C 76.31, H 6.28, N 12.62

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1645

PMR (CDCCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.35 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.55 (3H, s, N=C-CH<sub>3</sub>), 2.83 (2H, m, NCH<sub>2</sub>), 3.30 (2H, m, =CH-CH<sub>2</sub>N), 3.75 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.03 (1H, t, J=2Hz, N-C=CH-CH<sub>2</sub>), 6.95-7.81 (3H, m, アロマティックH), 7.40 (5H, s, アロマティックH), 8.23 (1H, J=2.8Hz, アロマティックH)

MS m/e : 331 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例 2

- 11 -

4-オン 1.7 g (45%) を得た。

元素分析値 (C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O として)

計算値% : C 79.36, H 5.90, N 10.68

実測値% : C 79.37, H 5.93, N 10.66

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1700, 1600

PMR (CDCCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.17 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.55 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 3.23 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 3.60 (2H, s, NCH<sub>2</sub>Ph), 6.02 (1H, m, -CH=C), 7.30 (5H, s, アロマティックH), 7.37-7.72 (8H, m, アロマティックH), 8.12 (1H, dd, J=2.8Hz, アロマティックH)

MS m/e : 393 (M<sup>+</sup>)

以上

- 13 -

特許昭57- 14588(4)

1 - (1-ベンジル-1,2,5,6-テトラ

ヒドロ-4-ビリジル)-2-フェニル-

(1H, 4H)-キナゾリン-4-オン:

参考例で得た1-ベンジルスビロ[ビペリ

ジン-4, 2'(1'H)-キナゾリン]-4'

(3'H)-オン 3.0 g、無水安息香酸 6.0 g

及び乾燥ビリジン 10 ml を混合し、120℃

にて3時間加熱した。反応混合物を酢酸エチ

ルで抽出し、酢酸エチル層を重炭酸カリウム

次いで塩化ナトリウム溶液で洗浄した。溶媒

を留去後、残渣を少量のクロロホルムに溶解

し、エチルエーテルで希釈すれば融点 190

~191℃を示す1-(1-ベンジル-1,2

,5,6-テトラヒドロ-4-ビリジル)-2

-フェニル-(1H, 4H)-キナゾリン-

- 12 -

手続補正書 (自発)

昭和56年7月28日

特許庁長官 島田 春樹 殿



#### 1. 事件の表示

昭和55年特許願第89179号

#### 2. 発明の名称

1-(テトラヒドロ-4-ビリジル)-2-置換-キナゾリン-4-オン誘導体及びその製造法

#### 3. 補正をする者

事件との関係 出願人

住所 東京都新宿区西新宿2丁目1番1号

名称 関東医師製薬株式会社

代表者 近藤 裕 則

#### 4. 代理人

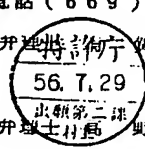
住所 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号(〒103)

共同ビル 電話 (669) 0904

氏名 (6870) 井垣 隆 三 幸

住所 同上

氏名 (7756) 井垣 隆 野 登 志 雄



- 636 -

- 1 -

BEST AVAILABLE COPY

## 5. 補正命令の日付

自 発

## 6. 補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」及び「発明の詳細な説明」の欄

## 7. 補正の内容

- (1) 明細書の「特許請求の範囲」を別紙の如く訂正する。
- (2) 明細書中第3頁下から第2行～第4頁第5行、  
「1'-ベンジルスピロ --- - 4 - オン」とあるを、  
「1'-ベンジルスピロ〔イソクロマン - 3 , 4' - ビペリジン〕 - 1 - オン、1'-ベンジルスピロ〔4H - 1 , 3 - ベンゾオキサジン - 2(3H) , 4' - ビペリジン〕 - 4 - オンおよび1'-ベンジル

- 2 -

「1 - (1 - ベンジル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ビリジル) - 2 - メチル - (1H , 4H) - キナゾリン - 4 - オン」とあるを、  
「1 - (1 - ベンジル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ビリジル) - 2 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン」と訂正する。

- (5) 同第12頁第1～3行及び第12頁第13行～第13頁第1行、

「1 - (1 - ベンジル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ビリジル) - 2 - フェニル - (1H , 4H) - キナゾリン - 4 - オン」とあるを、

「1 - (1 - ベンジル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ビリジル) - 2 - フェニル - 1

スピロ〔4H - 1 , 3 - ベンゾチアジン - 2

(3H) , 4' - ビペリジン〕 - 4 - オン」と訂正する。

- (3) 同第4頁第6～8行、第6頁第1～3行、同第9～11行、第8頁第8～9行、第8頁最下行～第9頁第2行、第10頁第2～4行及び第12頁第4～6行、

「1 - ベンジルスピロ〔ビペリジン - 4 , 2' (1'H) - キナゾリン〕 - 4' (3'H) - オン」とあるを、

「1 - ベンジルスピロ〔ビペリジン - 4 , 2' - (1' , 2' , 3' , 4' - テトラヒドロキナゾリン)] - 4' - オン」と訂正する。

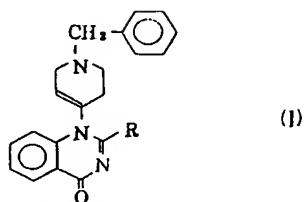
- (4) 同第9頁下から第2行～第10頁第1行及び第10頁下から第4～1行、

- 3 -

「1 - (1 - ベンジル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ビリジル) - 2 - メチル - (1H , 4H) - キナゾリン - 4 - オン」とあるを、  
「1 - (1 - ベンジル - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 4 - ビリジル) - 2 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン」と訂正する。

## 2. 特許請求の範囲

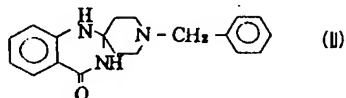
## 1. 次の一般式(I)、



(式中、Rは低級アルキル基又はアリール基を示す)

で表わされる1-(テトラヒドロ-4-ピリジル)-2-置換-キナゾリン-4-オン誘導体。

## 2. 式(II)



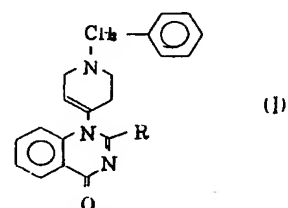
で表わされる1-ベンジルスピロ〔ビペリジン-4, 2'-(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ

キナゾリン)〕-4'-オンに一般式(III)



(式中、Rは低級アルキル基又はアリール基を示す)

で表わされるカルボン酸の無水物を反応せしめることを特徴とする一般式(I)



(式中、Rは前記と同じ意味を示す)

で表わされる1-(テトラヒドロ-4-ピリジル)-2-置換-キナゾリン-4-オン誘導体の製造法。